

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

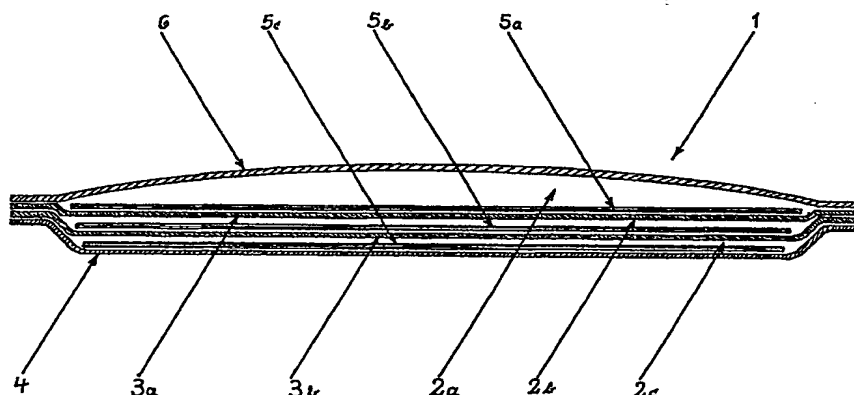


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : A61K 9/00, 9/20		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/67724
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. November 2000 (16.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03824 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. April 2000 (27.04.00) (30) Prioritätsdaten: 199 20 837.9      6. Mai 1999 (06.05.99)      DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BECHER, Frank [DE/DE]; Keltenstrasse 84, D-56072 Koblenz (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	

(54) Title: GASTRORETENTIVE SYSTEM FOR AN EXTENDED RETENTION TIME IN THE STOMACH OR IN THE GASTRO-INTESTINAL TRACT

(54) Bezeichnung: GASTRORETENTIVES SYSTEM FÜR VERLÄNGERTE VERWEILZEIT IM MAGEN BZW. IM GASTROINTESTINALTRAKT



(57) Abstract

The invention relates to a gastroretentive system for an extended retention time. Active agents are released in the stomach or the gastro-intestinal tract. The inventive system comprises a sleeve that is at least partially semipermeable, a gas producer or a superabsorbing polymer. The invention is characterised in that the dosing unit (1) is a bag that contains at least two chambers (2a, 2b, 2c, etc.) and that has a front wall (6) which is the sleeve. Two adjacent chambers (2) are connected to each other by a mutual partition (3a, 3b, 3c, etc.) respectively.

(57) Zusammenfassung

Ein gastroretentives System für verlängerte Verweilzeit mit Wirkstoffabgabe im Magen bzw. im Gastrointestinaltrakt mit einer wenigstens zum Teil semipermeablen Hülle, enthaltend einen Gasbildner bzw. ein Superabsorber-Polymer, ist dadurch gekennzeichnet, dass die Dosiereinheit (1) ein mit der Hülle als Vorderwand (6) ausgebildeter Beutel mit zumindest zwei Kammern (2a, 2b, 2c, usw.) ist, wobei jeweils zwei benachbarte Kammern (2) aneinanderliegend durch eine gemeinsame Zwischenwand (3a, 3b, 3c, usw.) miteinander verbunden sind.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Gastroretentives System für verlängerte Verweilzeit im Magen bzw. im Gastrointestinaltrakt

Die Erfindung betrifft ein gastroretentives System für verlängerte Verweilzeit mit Wirkstoffabgabe im Magen bzw. im Gastrointestinaltrakt, enthaltend einen Gasbildner bzw. ein Superabsorber-Polymer oder eine Kombination aus beiden.

Für die Applikation von Wirkstoffen über eine Verweilzeit mit Wirkstoffabgabe im Magen- bzw. Gastrointestinaltrakt sind eine Reihe von pharmazeutischen Formulierungen bekannt, beispielsweise Retardformulierungen oder mikroverkapselte Formulierungen.

Diese Systeme haben den Nachteil, daß sie zur Wirkstofffreisetzung im Magen- bzw. Intestinaltrakt nur für eine vergleichsweise kurze Wirkungsdauer, beispielsweise von einigen Stunden, aus dem Magen in den Darm verbracht werden, und diesen nach relativ kurzer Zeit verlassen, wodurch die Fähigkeit des Körpers, Wirkstoff aufzunehmen, auch bei Retardformulierungen unbefriedigend ist.

Es sind andere Systeme bekannt, durch welche erreicht wird, daß eine wirkstoffhaltige Zubereitung im Magen über einen längeren Zeitraum verbleibt, wobei Wirkstoff kontinuierlich freigesetzt wird und mit dem Magensaft kontinuierlich in den Darm gespült wird. Derartige gastroretentive Systeme besitzen einen Aufbau, bei dem ein für orale Applikation geeigneter, vergleichsweise kleiner Beutel mit Gasbildnern gefüllt und mit einer Wirkstoffzubereitung in eine Kapsel gefüllt wird. Diese Kapsel gibt nach kurzer Zeit den Beutel frei, der sich unter Einwirkung von Magensaft aufbläht, so daß die Pyloruspassage des Beutels mit Wirkstoff für eine vergleichsweise längere Zeit verhindert wird. Anstelle von Gasbildnern können auch quellbare Polymere vom Superabsorber-Typ eingesetzt werden, welche sich durch die Aufnahme von Flüssigkeit bis zum dreifachen ihres ursprünglichen Vo-

lumens durch Quellen vergrößern und den Beutel damit ebenfalls aufblähen. Denkbar sind auch Kombinationen aus beiden Systemen.

Auch derartige Systeme haben den Nachteil, daß die Verweilzeit beschränkt ist, und zwar für diejenige Zeitspanne, in welcher der Beutel durch die Reaktion des Gasbildners bzw. Superabsorbers mit der Magenflüssigkeit aufgebläht bleibt. In der Regel ist die Verweilzeit des Systems auf maximal 12 Stunden beschränkt.

Bei einer Darreichungsform gemäß US 4,996,058 befindet sich der Wirkstoff innerhalb des gastroretentiven Systems, wird durch den Magensaft aufgelöst und kontrolliert durch die Wände des Systems, die insofern eine Membranfunktion haben, abgegeben.

US 5,007,790 beschreibt eine orale Dosierungszubereitung zur Freisetzung von Wirkstoff in Form einer Lösung mit kontrollierbarer Löslichkeit, umfassend Tabletten oder Kapseln, enthaltend eine Vielzahl von Partikeln einer Dispersion mit begrenzt löslichem Wirkstoff in einem hydrophilen, wasserquellbaren, quervernetzten Polymer, das seine physikalische Integrität über den Zeitraum der dosierbaren Wirkstofffreisetzung beibehält, sich danach jedoch rapide auflöst.

Nach Einnahme quellen die Partikel zwecks verlängerter Verweilzeit im Magen auf, wobei sie Magensaft in die Partikel eindringen lassen. Dabei wird Wirkstoff freigesetzt und von den Partikeln abgelautet, so daß Wirkstoff an den Magen als Lösung abgegeben wird, was weniger schädlich ist als in fester Form.

US 4,309,996 beschreibt ein System zur Abgabe eines nützlichen Agens mit einer konstanten Freisetzungsrate pro Zeiteinheit. Das System umfaßt eine aus mikroporösem Polymer oder zum Teil aus mikroporösem Polymer bestehende Wand. Diese umschließt einen Raum mit einer flexiblen Querwand,

welche diesen Raum in ein erstes Abteil im Kontakt mit der Wand aus mikroporösem Polymer, enthaltend das Agens, und in ein zweites Abteil im Kontakt mit der Wand aus mikroporösem Polymer unterteilt, wobei letzteres ein osmotisch wirksames auflösbares Material oder das quellbare Polymer enthält. Bei der Funktion wird Agens vom System mittels Flüssigkeitsdiffusion durch die Mikroporen der Wand in das zweite Abteil unter Quellung des Polymers abgegeben oder durch Aufsaugen von Flüssigkeit durch die semipermeable Wand hindurch in das zweite Abteil das auflösbare Material zur Auflösung und damit das Polymer zum Quellen gebracht, wobei das zweite Abteil unter Expansion gegen die Querwand diese gegen das erste Abteil drückt und dabei das Agens im Zustand der Saturierung an der mikroporösen Wand hält, wobei dieses durch die Mikroporen aus dem ersten Abteil des Systems über einen längeren Zeitraum in einer Diffusionsrate nullter Ordnung hindurchdiffundiert.

US 4,193,985 beschreibt eine aus einer Vielzahl von Einheiten bestehende, im Gastrointestinaltrakt retentive Wirkstoff-Dosierungsform für eine verlängerte Durchgangszeit mit einer Tablette oder Kapsel, enthaltend Subeinheiten von therapeutisch aktivem Agens in Form von sphärischen Körpern oder Pellets mit 0,3 bis 1,7 mm Größe, welche mit einer unlösbaren Dialyse-Membran aus Ethylcellulose oder Acrylpolymer umgeben sind, die eine Diffusion von Flüssigkeit aus dem Gastrointestinaltrakt ermöglicht. Das spezifische Gewicht von wenigsten 25 Gew.% dieser Subeinheiten ist dabei mittels Bariumsulfat, Zinkoxid, Titanoxid oder ferrum reductum als physiologisch unbedenklichen Substanzen von höherem spezifischem Gewicht als das des therapeutisch wirksamens Agens auf mindestens 1,4 gesteigert, während andererseits die anderen Subeinheiten in der Wirkstoff-Dosierungsform unverändert ein spezifisches Gewicht von 1,0 oder weniger besitzen.

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein gastroretentives System der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art anzugeben, welches unter konstanter Freisetzung von Wirkstoff über eine Zeitdauer von mehr als 12 Stunden im Magen zurückgehalten wird, und zwar ohne Überschreiten einer für die orale Einnahme dem Patienten zumutbare Größenordnung.

Zur Lösung der Aufgabe wird bei einem gastroretentiven System der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art mit der Erfindung vorgeschlagen, daß die Dosiereinheit ein mit der Hülle als Vorderwand ausgebildeter Beutel mit zumindest zwei Kammern ist, wobei jeweils zwei benachbarte Kammern aneinanderliegend durch eine gemeinsame Zwischenwand miteinander verbunden sind.

Zur weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist bei dem gastroretentiven System alternativ vorgesehen, daß bei dessen Ausbildung mit zwei Kammern die erste Kammer als Vorderwand eine semipermeable Hülle und als Abschluß die Zwischenwand aufweist.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen sind entsprechend den Unteransprüchen vorgesehen.

Einzelheiten, Merkmale und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Erläuterung eines in der Zeichnung schematisch dargestellten Ausführungsbeispiels.

Figur 1 zeigt ein gastroretentives System für verlängerte Verweilzeit im Magen bzw. im Gastrointestinaltrakt mit einer wenigstens zum Teil semipermeablen Hülle, enthaltend einen Gasbildner bzw. ein Superabsorber-Polymer. Es umfaßt eine wirkstoffhaltige Dosiereinheit 1 mit einer wenigstens zum Teil semipermeablen Hülle, enthaltend einen Gasbildner bzw. ein Superabsorber-Polymer.

Das System ist dadurch gekennzeichnet, daß die Dosiereinheit 1 ein mit der Hülle als Vorderwand 6 ausgebildeter Beutel mit zumindest zwei Kammern 2a, 2b, 2c usw. ist, wobei jeweils zwei benachbarte Kammern 2 aneinanderliegend durch eine gemeinsame Zwischenwand 3a, 3b, 3c usw. miteinander verbunden sind.

Bei der Ausbildung des gastroretentiven Systems mit zwei Kammern 2a, 2b weist die erste Kammer 2a als Vorderwand 6 eine semipermeable Hülle, und als Abschluß die Zwischenwand 3a auf.

Das gastroretentive System ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß die Zwischenwand 2a zwischen erster und zweiter Kammer 2a, 2b sowie zwischen jeder weiteren Kammer 2 semipermeabl ausgebildet und auf der der vorhergehenden Kammer 2 zugewandten Seite mit einer durch Magensaft oder Gastrointestinalflüssigkeit erodierbaren Schutzschicht 5a, 5b, 5c usw. abdeckbar ist.

Bei diesem System ist jeweils die letzte Kammer 2 gegenüber Magen- bzw. Gastrointestinalflüssigkeit mit einer impermeablen Außenwand 4 abgeschlossen, oder die Außenwand ist semipermeabel und mit einer erodierbaren Schutzschicht 5 abdeckbar.

Erfindungswesentlich enthält jede Kammer 2a, 2b, 2c usw. einen Gasbildner bzw. ein Superabsorber-Polymer.

Auch enthält jede Kammer 2a, 2b, 2c usw. und insbesondere die erodierbare Substanz jeder Schutzschicht 5a, 5b, 5c usw. zumindest einen Wirkstoff.

Mit Vorteil kann jedoch auch von der Maßnahme Gebrauch gemacht sein, daß Kammern 2a, 2b, 2c usw. unterschiedliche Wirkstoffe oder Wirkstoffkonzentrationen enthalten.

Schließlich ist vorgesehen, daß die Vorderwand 6, die Außenwand 4 und die Zwischenwände 3a, 3b, 3c usw. randseitig miteinander verklebt, verschweißt oder vernäht sind.

Bei der Funktion des Systems nach Aufnahme durch den Patienten und Einlagerung im Magen bläht sich zunächst infolge Zutritt von Magenflüssigkeit durch die semipermeable Vorderwand 6 Magensaft in die Kammer 2a ein und beginnt damit, die Schutzschicht 5a zu erodieren und dabei gleichzeitig Wirkstofflösung freizusetzen, die dann auf umgekehrtem Weg durch die Vorderwand 6 hindurchdiffundierend in den Magenraum eintritt und dort ihre Wirkung entfaltet.

Eine weitere benachbarte Kammer 2b ist zunächst für den Magensaft unzugänglich, da der Zutritt ins Innere mit der für Magensaft zunächst undurchdringlichen Schutzschicht 5a verschlossen ist. Deren Stoff ist so geartet, daß er sich im Laufe der Zeit sehr langsam im Magen auflöst und den Zugang der Magenflüssigkeit zur weiteren Kammer 2b allmählich freigibt. In dieser zweiten Kammer 2b befindet sich, wie in der ersten Kammer 2a, bzw. wie in konventionellen gastrotentiven Systeme ebenfalls ein Gasbildner oder ein Superabsorber. Dieser bläht sich somit erst nach längerer Zeit auf, wenn die Gaserzeugung in der ersten Kammer erschöpft bzw. die Kammer leer geworden ist.

Danach wiederholt sich der Vorgang, daß nämlich durch Erosion der Schutzschicht 5b in der zweiten Kammer 2b diese unter Wirkstofffreisetzung langsam abgetragen wird, bis auch die semipermeable Wand 3b teilweise oder ganz freigelegt ist, so daß Magensaft in die dritte Kammer 2c eintreten kann und dort die Schutzschicht 5c langsam erodiert und dabei wiederum Wirkstoff für eine längere Zeit freisetzt. Wenn dann auch die Schutzschicht 5c vollständig durch Magensaft erodiert bzw. aufgelöst wurde, endet die Wirkstofffreisetzung, wobei die Außenwand 4 nach Abtragung der Schutzschicht 5c übrig bleibt. Diese kann bevorzugt für Magensaft impermeabel sein, sie kann aber auch semipermeabel ausgebildet sein.

Bei der beispielhaften Darstellung der Dosiereinheit 1 wurde zwecks besserer Übersicht ein Vergrößerungsmaßstab beispielsweise im Verhältnis 20:1 gewählt, das heißt, eine



entsprechende Kapsel hat eine längste Erstreckung zwischen 10 und 12 mm.

Die Erfindung ist unkompliziert und zweckmäßig und löst in optimaler Weise die eingangs gestellte Aufgabe.

Die gleichzeitig eingereichten Anmeldungen "Gastroretentives System mit quellbaren Polymeren" (LTS 33/98), "Magenvolumenreduzierendes System" (LTS 37/98) "Schlauch-GRS" (LTS 34/98), "Kapillar-GRS" (LTS 035/98) und "Flachbett-GRS" (LTS 025/98) werden hiermit zum Bestandteil der vorliegenden Offenbarung gemacht.

## A N S P R Ü C H E

1. Gastroretentives System für verlängerte Verweilzeit mit Wirkstoffabgabe im Magen bzw. im Gastrointestinaltrakt mit einer wenigstens zum Teil semipermeablen Hülle, enthaltend einen Gasbildner bzw. ein Superabsorber-Polymer, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosiereinheit (1) ein mit der Hülle als Vorderwand (6) ausgebildeter Beutel mit zumindest zwei Kammern (2a, 2b, 2c, usw.) ist, wobei jeweils zwei benachbarte Kammern (2) aneinanderliegend durch eine gemeinsame Zwischenwand (3a, 3b, 3c, usw.) miteinander verbunden sind.
2. Gastroretentives System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei dessen Ausbildung mit zwei Kammern (2a, 2b) die erste Kammer (2a) als Vorderwand (6) eine semipermeable Hülle und als Abschluß die Zwischenwand (3a) aufweist.
3. Gastroretentives System für verlängerte Verweilzeit mit Wirkstoffabgabe im Magen bzw. im Gastrointestinaltrakt umfassend eine wirkstoffhaltige Dosiereinheit (1) mit einer wenigstens zum Teil semipermeablen Hülle, enthaltend einen Gasbildner bzw. ein Superabsorber-Polymer, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosiereinheit (1) ein mit der Hülle als Vorderwand (6) ausgebildeter Beutel mit zumindest zwei Kammern (2a, 2b, 2c, usw.) ist, wobei jeweils zwei benachbarte Kammern (2) aneinanderliegend durch eine gemeinsame Zwischenwand (3a, 3b, 3c, usw.) miteinander verbunden sind.
4. Gastroretentives System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweils letzte Kammer (2) gegenüber Magen- bzw. Gastrointestinalflüssigkeit mit einer impermeablen Außenwand (4) abgeschlossen, oder die Außenwand (4) semipermeabel und mit einer erodierbaren Schutzschicht (5) abdeckbar ist.

5. Gastroretentives System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß jede Kammer (2a, 2b, 2c, usw.) einen Gasbildner bzw. ein Superabsorber-Polymer enthält.

6. Gastroretentives System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß jede Kammer (2a, 2b, 2c, usw.) und insbesondere die erodierbare Substanz jeder Schutzschicht (5a, 5b, 5c, usw.) zumindest einen Wirkstoff enthält.

7. Gastroretentives System nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Kammern (2a, 2b, 2c, usw.) unterschiedliche Wirkstoffe enthalten.

8. Gastroretentives System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorderwand (6), die Außenwand (4) und die Zwischenwände (3a, 3b, 3c usw.) randseitig miteinander verklebt, verschweißt oder vernäht sind.

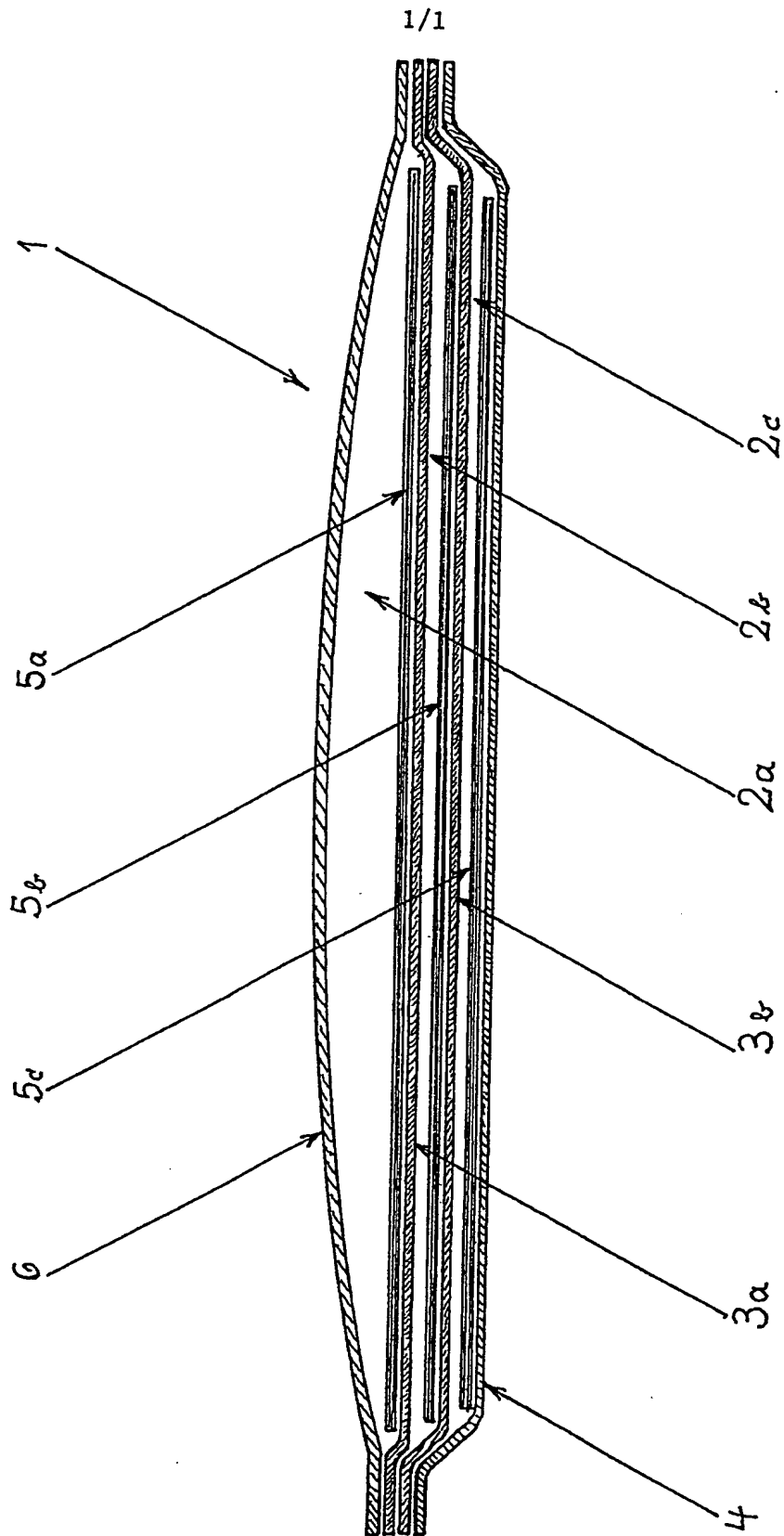


FIG.1